Brownsche Bewegung / Brownsche Dynamik
J. Langowski / Biophysik der Makromoleküle / DKFZ

Was ist Brownsche Bewegung?

Bewegung mikroskopischer Teilchen in einer Flüssigkeit, verursacht durch die thermische Bewegung der Flüssigkeitsmoleküle

zuerst entdeckt von Jan Ingenhousz 1785 (bekannt als Endecker der Photosynthese), der aber wie viele seiner Zeitgenossen an einen biologischen Ursprung dachte.

Robert Brown, schottischer Botaniker, entdeckte 1831 den Zellkern in Pflanzenzellen, glaubte aber selbst nicht, dass dieser essentiell für die Zelle sei.

1827 beobachtete er die Zitterbewegung von Pollenteilchen in Wasser (Brown, R.: "A brief account of microscopical observations made in the months of June, July, and August, 1827, on the particles contained in the pollen of plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies". (1828)*Phil. Mag.* **4**, 161-173.)

Er zog den richtigen Schluß und untersuchte zusätzlich Wassereinschlüsse in Quarz, in denen er auch zitternde Teilchen fand.
Seitdem heißt dieser Effekt Brownsche Bewegung.

Wie kann man die BB eines Teilchens quantitativ beschreiben?
(Dies ermöglicht es auch, die Dynamik komplexerer Moleküle in Lösung über größere Zeiträume zu beschreiben).

Fundamentale Arbeit zu diesem Thema:

S. Chandrasekhar:
Stochastic Problems in Physics and Astronomy. (1947) *Rev. Mod. Phys.* **15**, 1-89.

Allgemeines Problem: wie groß ist die Wahrscheinlichkeit W(**R**,t)d**R**, ein Teilchen nach einer Zeit t im Intervall [**R**, **R**+d**R**] zu finden?

Definitionen für BB:

- (o.E.d.A.) **R**(0) = (0,0,0);
- [**R**(t), t>0] ändert sich in endlichen unabhängigen Inkrementen d**R**(t);
- für alle t>0 ist **R**(t) normalverteilt mit Varianz $\mu \propto \sqrt{t}$.

Diskretisieren wir die Zeit t = N*Δt und gehen in eine Dimension. Der Zusammenhang zwischen Länge des Schritts Δx und Zeitdauer Δt interessiert uns später.

Eindimensionaler random walk

Berechnung von W(m,N), daß ein Teilchen, anfangs bei x=0, nach N statistischen Verschiebungen bei x = m landet. Jeder Schritt in +x oder -x -Richtung ist gleich wahrscheinlich: Δx = +1 (p=0.5), oder Δx = -1 (p=0.5). Daher ist die Wahrscheinlichkeit einer bestimmten Schrittfolge $P = \left(\frac{1}{2}\right)^N$.

Die Wahrscheinlichkeit, eine *bestimmte* Position m nach N Schritten zu erreichen, ist dann

W (m,N) = $\left(\frac{1}{2}\right)^N$ * (Anzahl der verschiedenen Schrittfolgen, die nach m führen)

Um m zu erreichen, sind (N + m)/2 Schritte in +x und (N - m)/2 in -x Richtung nötig. Die Anzahl der verschiedenen Schrittfolgen ist also

$$\frac{N!}{\left[\frac{1}{2}(N+m)\right]!\left[\frac{1}{2}(N-m)\right]!},$$

daher

$$W(m,N) = \frac{N!}{\left[\frac{1}{2}(N+m)\right]!\left[\frac{1}{2}(N-m)\right]!}\left(\frac{1}{2}\right)^N$$

(Bernoulli-Verteilung mit $\langle m \rangle = 0$, $\langle m^2 \rangle = N$)

Stirlingsche Näherung:

$$\ln N! \approx \left(N + \tfrac{1}{2}\right)\ln N - N + \tfrac{1}{2}\ln 2\pi + O\left(n^{-1}\right)$$

ergibt:

$$\ln W(m,N) \approx \left(N + \tfrac{1}{2}\right)\ln N - \tfrac{1}{2}(N+m+1)\ln\left[\frac{N}{2}\left(1+\frac{m}{N}\right)\right]$$
$$-\tfrac{1}{2}(N-m+1)\ln\left[\frac{N}{2}\left(1-\frac{m}{N}\right)\right] - \tfrac{1}{2}\ln 2\pi - N\ln 2$$

Reihenentwicklung von ln (1+x) für kleine x: ln(1+x) ≈ x - x^2/2 ergibt:

$$\ln W(m,N) \approx \left(N + \tfrac{1}{2}\right)\ln N - \tfrac{1}{2}\ln 2\pi - N\ln 2$$
$$-\tfrac{1}{2}(N+m+1)\left(\ln N - \ln 2 + \frac{m}{N} - \frac{m^2}{2N^2}\right)$$
$$-\tfrac{1}{2}(N-m+1)\left(\ln N - \ln 2 - \frac{m}{N} - \frac{m^2}{2N^2}\right)$$

oder:

$$\ln W(m,N) \approx -\tfrac{1}{2}\ln N + \ln 2 - \tfrac{1}{2}\ln 2\pi - \frac{m^2}{2N}$$

$$W(m,N) \approx \left(\frac{2}{\pi N}\right)^{1/2} e^{-\frac{m^2}{2N}}$$

Numerischer Vergleich zeigt schon für N=10 sehr gute Übereinstimmung.

Wir führen jetzt (für große N) eine neue Variable x ein, die mittlere Entfernung vom Ausgangspunkt: x = ml, d.h. auch Δx >> l.

Dann ist

$$W(x,N)\Delta x = W(m,N)\left(\frac{\Delta x}{2l}\right)$$

(m ist entweder immer gerade (bei geradem N) , oder ungerade, d.h. $\Delta m = \pm 2$, $\Delta x = \pm 2\,l$)
und

$$W(x,N) \approx \left(\frac{1}{2\pi N l^2}\right)^{1/2} e^{-\frac{x^2}{2Nl^2}}$$

Jetzt soll das Teilchen n Verschiebungen pro Zeiteinheit durchmachen. Mit der Definition $D = nl^2/2$ ergibt sich

$$W(x,t) \approx \frac{1}{2\sqrt{\pi D t}} e^{-\frac{x^2}{4Dt}}$$

Dieses D ist der Diffusionskoeffizient des Teilchens.

Random walk mit absorbierender Wand

Bei m_1 befinde sich eine Barriere, die alle Teilchen absorbiert. Um die Wahrscheinlichkeit zu berechnen, daß ein Teilchen nach N Schritten bei m ankommt, müssen von den Wegen, die ohne die Wand zu m führen, alle die ausgeschlossen werden, die wenigstens einmal m_1 berühren.

$$W(m,N;m_1) = W(m,N) - W(2m_1 - m, N)$$

d.h., analog zu vorher

$$W(x,t;x_1) = \frac{1}{2\sqrt{\pi D t}}\left[e^{-\frac{x^2}{4Dt}} - e^{-\frac{(2x_1-x)^2}{4Dt}}\right]$$

hierbei ist W(x1,t;x1) = 0.

Wir können jetzt die Anzahl der bei $m_1$absorbierten Teilchen pro Zeiteinheit, $a(m_1,N)$ berechnen:

Erlaubte Wege nach m_1 = (alle Wege nach m_1 in N Schritten ohne Wand) - 2*(Wege nach m_1+1 in N-1 Schritten):

$$\frac{N!}{\left[\frac{1}{2}(N+m_1)\right]!\left[\frac{1}{2}(N-m_1)\right]!} - 2\frac{(N-1)!}{\left[\frac{1}{2}(N+m_1)\right]!\left[\frac{1}{2}(N-m_1-2)\right]!}$$

=

$$\frac{N!}{\left[\frac{1}{2}(N+m_1)\right]!\left[\frac{1}{2}(N-m_1)\right]!}\left(1-\frac{N-m_1}{N}\right)$$

=

$$\frac{m_1}{N}\frac{N!}{\left[\frac{1}{2}(N+m_1)\right]!\left[\frac{1}{2}(N-m_1)\right]!}$$

d.h.

$$a(m_1, N) = \frac{m_1}{N} W(m_1, N)$$

oder (für große N)

$$a(m_1, N) = \frac{m_1}{N}\left(\frac{2}{\pi N}\right)^{1/2} e^{-\frac{m_1^2}{2N}}$$

Wir setzen wieder

$$x_1 = m_1 \cdot l;\ N = n \cdot t;\ D = 1/2\ nl^2$$

(n ist die Anzahl der Verschiebungen pro Zeiteinheit)

und erhalten

$$a(x_1, t) = \frac{x_1}{nt} \frac{1}{(\pi D t)^{1/2}} e^{-\frac{x_1^2}{4Dt}}$$

Wahrscheinlichkeit, daß ein Teilchen zum ersten Mal zwischen t und Δt bei $x = x_1$ ankommt:

$$q(x_1, t)\Delta t = \frac{1}{2} a(x_1, t) n \Delta t$$

oder

$$q(x_1, t) = \frac{x_1}{t} \frac{1}{2(\pi D t)^{1/2}} e^{-\frac{x_1^2}{4Dt}}$$

Es gilt damit auch

$$q(x_1, t) = -D\left(\frac{\partial W}{\partial x}\right)_{x = x_1}$$

Dies ist alles immer noch nicht Brownsche Bewegung. Ein Teilchen erfährt typisch in Lösung ca. 10^{21} Kollisionen s^{-1} bei Raumtemperatur. Wir können daher seinen Weg nicht in allen Einzelheiten beschreiben und müssen zu einer statistichen Beschreibung gelangen.

Dazu stellen wir die Langevin-Gleichung auf:

$$\frac{d\mathbf{u}}{dt} = -\beta\mathbf{u} + \mathbf{A}(t)$$

(**u** = Geschwindigkeit des Teilchens, $\beta = \frac{f}{m}$; f = Reibungsfaktor, m = Masse,
A = fluktuierende Kraft durch Kollisionen mit dem Lösungsmittel)

Für kugelförmige Teilchen (Stokes): $\beta = \frac{6\pi\eta R}{m}$

Formelle Lösung der Langevin-Gleichung:

$$\mathbf{u}(t) = \mathbf{u}(0)e^{-\beta t} + e^{-\beta t}\int_0^t \mathbf{A}(\tau)e^{\beta\tau}d\tau$$

oder

$$\mathbf{u}(t) = \mathbf{u}(0)e^{-\beta t} + \int_0^t \mathbf{A}(\tau)e^{-\beta(t-\tau)}d\tau$$

Da die fluktuierende Kraft unbekannt ist, kann man über die genaue Form der Lösung **u**(t) nichts sagen. Man kann aber Aussagen über statistische Eigenschaften von **u**(t) machen, z.B. die *Autokorrelationsfunktion* $\langle\mathbf{u}(0)\mathbf{u}(t)\rangle$. Dazu multiplizieren wir die vorige Gleichung mit **u**(0) und bilden den Mittelwert:

$$\langle \mathbf{u}(0)\mathbf{u}(t)\rangle = \langle \mathbf{u}(0)\mathbf{u}(0)\rangle e^{-\beta t} + \int_0^t \langle \mathbf{u}(0)\mathbf{A}(\tau)\rangle e^{-\beta(t-\tau)} d\tau$$

Man kann zeigen, daß $\mathbf{u}(0)$ und $\mathbf{A}(\tau)$ unkorreliert sind; dann ist der Term unter dem Integral = 0, und man erhält einfach:

$$\langle \mathbf{u}(0)\mathbf{u}(t)\rangle = \langle \mathbf{u}(0)\mathbf{u}(0)\rangle e^{-\beta t}$$

Man kann jetzt ausrechnen, wie der oben aus dem random walk definierte Diffusionskoeffizient mit dem Reibungsfaktor β zusammenhängt. Aus der Wahrscheinlichkeitsverteilung

$$W(x,t) \approx \frac{1}{2\sqrt{\pi D t}} e^{-\frac{x^2}{4Dt}}$$

erhält man den Mittelwert

$$\langle x^2 \rangle = \frac{\int_{-\infty}^{\infty} x^2 W(x,t)\,dx}{\int_{-\infty}^{\infty} W(x,t)\,dx} = \frac{\int_{-\infty}^{\infty} x^2 e^{-\frac{x^2}{4Dt}}\,dx}{\int_{-\infty}^{\infty} e^{-\frac{x^2}{4Dt}}\,dx} = 2Dt$$

für den *eindimensionalen* random walk. Analog erhält man durch Integration der Wahrscheinlichkeitsverteilung in drei Dimensionen

$$\langle R^2 \rangle = 6Dt$$

$\langle R^2 \rangle$ hängt aber auch wieder mit der Autokorrelationsfunktion der Geschwindigkeit des Teilchen zusammen:

$$R(t) = \int_0^t \mathbf{u}(\tau)\,d\tau$$

$$R^2(t) = \int_0^t \int_0^t \langle \mathbf{u}(t_1)\mathbf{u}(t_2)\rangle dt_1 dt_2$$

Mit den Annahmen

$\langle \mathbf{u}(t_1)\mathbf{u}(t_2)\rangle = \langle \mathbf{u}(0)\mathbf{u}(t_2 - t_1)\rangle$; $\langle \mathbf{u}(0)\mathbf{u}(t)\rangle = 0$ für t->∞;
$\langle \mathbf{u}(0)\mathbf{u}(t)\rangle = \langle \mathbf{u}(0)\mathbf{u}(-t)\rangle$

können wir die obige Glg. vereinfachen zu:

$$R^2(t) = 2\int_0^t \int_0^{t_2} \langle \mathbf{u}(0)\mathbf{u}(t_2 - t_1)\rangle dt_1 dt_2$$

Wir setzen jetzt $x=t_2$, $y = t_2 - t_1$, $dx = dt_2$, $dy = -dt_1$:

$$R^2(t) = 2\int_0^t \int_0^x \langle \mathbf{u}(0)\mathbf{u}(y)\rangle dy dx$$

und machen eine partielle Integration $\int u\, dv = uv - \int v\, du$, wobei wir setzen

$$u = \int_0^x \langle \mathbf{u}(0)\mathbf{u}(y)\rangle dy\,,\; du = \langle \mathbf{u}(0)\mathbf{u}(y)\rangle dy\,,\; dv = dy\,,\; v = y$$

$$R^2(t) = 2t\int_0^t \langle \mathbf{u}(0)\mathbf{u}(y)\rangle dy - 2\int_0^t y\langle \mathbf{u}(0)\mathbf{u}(y)\rangle dy$$

also

$$R^2(t) = 2\int_0^t (t - y)\langle \mathbf{u}(0)\mathbf{u}(y)\rangle dy$$

$$R^2(t) = 2\int_0^t (t - \tau)\langle \mathbf{u}(0)\mathbf{u}(\tau)\rangle d\tau$$

Mit $\langle R^2 \rangle = 6Dt$ (s.o.) erhält man

$$D = \frac{1}{3t}\int_0^t (t-\tau)\langle \mathbf{u}(0)\mathbf{u}(\tau)\rangle d\tau$$

Sei τ_{max} die Zeit, in der <u(0)u(τ)> auf 0 abgefallen ist. Für Zeiten t >>τ_{max} ergibt sich dann:

$$D = \frac{1}{3}\int_0^t \langle \mathbf{u}(0)\mathbf{u}(\tau)\rangle d\tau$$

Dies ist eine sog. *Green-Kubo* -Beziehung, in der ein Transportkoeffizient (D) durch eine Zeitkorrelationsfunktion ausgedrückt wird.

Für <u(0)u(τ)> haben wir oben erhalten $\langle \mathbf{u}(0)\mathbf{u}(\tau)\rangle = \langle \mathbf{u}^2\rangle e^{-\beta\tau}$. Die mittlere kinetische Energie des Teilchens ist aber im thermischen Gleichgewicht

$$E_{kin} = \frac{m}{2}\langle \mathbf{u}^2\rangle = \frac{3}{2}k_B T$$

also

$$\langle \mathbf{u}(0)\mathbf{u}(\tau)\rangle = \frac{3k_B T}{m}e^{-\beta\tau}$$

Einsetzen in die Green-Kubo-Beziehung für D und Integration ergibt

$$D = \frac{k_B T}{m}\int_0^\infty e^{-\beta\tau}d\tau = \frac{k_B T}{m}\frac{1}{\beta} = \frac{k_B T}{f}$$

Dies ist der zuerst von Einstein gefundene Zusammenhang zwischen dem Reibungskoeffizienten f eines Teilchens und seinem Diffusionskoeffizienten D.

Allgemeiner Zusammenhang zwischen <R^2> und t:

$$R^2(t) = \frac{6k_BT}{m}\int_0^t (t-\tau)e^{-\beta\tau}d\tau$$

ergibt

$$R^2(t) = 6D\left[t + \frac{1}{\beta}\left(e^{-\beta t} - 1\right)\right]$$

Reihenentwicklung für t << 1/β:

$$R^2(t) \approx 6D\left[t + \frac{1}{\beta}\left(1 - \beta t + \tfrac{1}{2}\beta^2 t^2 - 1\right)\right] = \frac{6D}{\beta}\cdot\tfrac{1}{2}\beta^2 t^2 = \frac{3k_BT}{m}t^2 = \left\langle \mathbf{u}^2 \right\rangle t^2$$

d.h., die Verschiebung ist linear in t (wie man für kurze Zeiten erwartet).

Some introductory remarks about Brownian motion and FCS theory

Jörg Langowski, DKFZ Heidelberg, Division Biophysics of Macromolecules
joerg.langowski@dkfz.de

1. Diffusion equation, Smoluchowski equation

Fick's first law:

$$\mathbf{j} = -D\,\mathrm{grad}\,c \tag{1.1}$$

Continuity equation:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -\mathrm{div}\,\mathbf{j} \tag{1.2}$$

Combining (1.1) and (1.2) we obtain Fick's second law:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \mathrm{div}\,\mathrm{grad}\,c \tag{1.3}$$

This is correct as long as no external forces act on the particles, i.e. their potential energy is position-independent. In the presence of an external potential U(**r**), the corresponding force **F** = -**grad** U will induce a velocity **v** = **F**/γ whereγ is the friction factor of the particle:

$$\mathbf{v} = -\frac{1}{\gamma}\,\mathrm{grad}\,U \tag{1.4}$$

This velocity induces an additional flux $\mathbf{j}_v = c\cdot\mathbf{v}$. Thus, eq. (1.1) becomes

$$\mathbf{j} = -D\,\mathrm{grad}\,c - \frac{c}{\gamma}\,\mathrm{grad}\,U \tag{1.5}$$

At equilibrium, the flux vanishes and the concentration follows a Boltzmann distribution with regard to the potential U, therefore

$$D\,\mathrm{grad}\,e^{-\frac{U(\mathbf{r})}{k_B T}} = -\frac{1}{\gamma}e^{-\frac{U(\mathbf{r})}{k_B T}}\,\mathrm{grad}\,U \tag{1.6}$$

which is the same as

$$-\frac{D}{k_B T}e^{-\frac{U(\mathbf{r})}{k_B T}}\,\mathrm{grad}\,U = -\frac{1}{\gamma}e^{-\frac{U(\mathbf{r})}{k_B T}}\,\mathrm{grad}\,U \tag{1.7}$$

from which it follows immediately that

$$D = \frac{k_B T}{\gamma} \tag{1.8}$$

which is Einstein's relationship between the diffusion coefficient of a particle and its friction factor.

The *Smoluchowski equation* for the diffusion in the presence of an external potential can be obtained from eqs.(1.5), (1.8) and the continuity equation (1.2):

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \mathrm{div}\left[\frac{1}{\gamma}\left(k_B T\,\mathrm{grad}\,c + c\,\mathrm{grad}\,U\right)\right] \tag{1.9}$$

2. Fluctuation-dissipation theorem

We start with the Langevin equation for the velocity of a particle of mass m and friction factor γ:

$$m\dot{\mathbf{v}}(t) = \mathbf{F}(t) - \gamma\mathbf{v}(t) \tag{2.1}$$

The formal solution for this equation is (setting β = γ:/m):

$$\mathbf{v}(t) = \mathbf{v}(0)e^{-\beta t} + \int_0^t \mathbf{F}(\tau)e^{-\beta(t-\tau)}d\tau \tag{2.2}$$

Multiplying both sides with **v**(0) and averaging leads to:

$$\langle \mathbf{v}(0)\mathbf{v}(t)\rangle = \langle \mathbf{v}(0)\mathbf{v}(0)\rangle e^{-\beta t} + \int_0^t \langle \mathbf{v}(0)\mathbf{F}(\tau)\rangle e^{-\beta(t-\tau)}d\tau \tag{2.3}$$

We can show that **v**(0) and **F**(t) are uncorrelated; therefore the term under the integral becomes zero and we obtain simply

$$\langle \mathbf{v}(0)\mathbf{v}(t)\rangle = \langle \mathbf{v}(0)^2\rangle e^{-\beta t} \tag{2.4}$$

This is the *velocity autocorrelation function* of the particle.

The mean square displacement of a particle with diffusion coefficient D in a three-dimensional random walk is

$$\langle R^2\rangle = 6Dt \tag{2.5}$$

and is also related to the velocity autocorrelation function by

$$\mathbf{R}(t) = \int_0^t \mathbf{v}(\tau)d\tau$$

$$\langle R^2(t)\rangle = \int_0^t\int_0^t \langle \mathbf{v}(t_1)\mathbf{v}(t_2)\rangle dt_1 dt_2 \tag{2.6}$$

We then assume that $\langle \mathbf{v}(t_1)\mathbf{v}(t_2)\rangle = \langle \mathbf{v}(0)\mathbf{v}(t_2 - t_1)\rangle$; $\langle \mathbf{v}(0)\mathbf{v}(t)\rangle\big|_{t\to\infty} = 0$; $\langle \mathbf{v}(0)\mathbf{v}(t)\rangle = \langle \mathbf{v}(0)\mathbf{v}(-t)\rangle$ and obtain after integration by parts

$$\langle R^2(t)\rangle = 2\int_0^t (t-\tau)\langle \mathbf{v}(0)\mathbf{v}(\tau)\rangle d\tau \tag{2.7}$$

With eq. (2.5) we obtain

$$D = \frac{1}{3t}\int_0^t (t-\tau)\langle \mathbf{v}(0)\mathbf{v}(\tau)\rangle d\tau \tag{2.8}$$

For t → ∞ the velocity autocorrelation function is zero (eq.(2.4)), and the integral simplifies to

$$D = \frac{1}{3}\int_0^\infty \langle \mathbf{v}(0)\mathbf{v}(\tau)\rangle d\tau \tag{2.9}$$

This is a so-called *Green-Kubo relationship* that connects the autocorrelation function of a fluctuating quantity with a transport coefficient.

Now the mean kinetic energy of the particle is $\frac{m}{2}\langle \mathbf{v}^2\rangle = \frac{3}{2}k_B T$ in thermodynamic equilibrium (according to the equipartition theorem); this is related to the area under the velocity autocorrelation function by

$$\int_0^\infty \langle \mathbf{v}(0)\mathbf{v}(\tau)\rangle d\tau = \langle \mathbf{v}(0)^2\rangle \int_0^\infty e^{-\beta\tau} d\tau = \frac{3k_B T}{m}\cdot\frac{m}{\gamma} \tag{2.10}$$

and therefore, with (2.9), we obtain again the Einstein relationship, $D = k_B T/\gamma$ (eq.(1.8)).

(Note: The energy dissipated per unit time by a particle dragged through a viscous medium with force F and velocity $v = F/\gamma$ is $\dot{E} = F\cdot v = F^2/\gamma = F^2 D/k_B T$. Thus, eq. (2.9) relates the fluctuation of a dynamic quantity (velocity) with the energy dissipated by this quantity; it is an expression of a more general law of statistical physics called the *fluctuation-dissipation theorem*. Similar relationships can be set up for other quantities, e.g. voltage U and resistance R: $\dot{E} = U^2/R$).

We can also get to the Green-Kubo relationship through the following route. Starting again with the Langevin equation, $m\dot{\mathbf{v}}(t) = \mathbf{F}(t) - \gamma\mathbf{v}(t)$, and forming correlation functions by averaging over the product of both sides with $\mathbf{v}(t+\tau)$, we get:

$$m\langle \dot{\mathbf{v}}(t)\mathbf{v}(t+\tau)\rangle = -\gamma\langle \mathbf{v}(t)\mathbf{v}(t+\tau)\rangle + \langle \mathbf{F}(t)\mathbf{v}(t+\tau)\rangle \tag{2.11}$$

F(t) and **v**(t+τ) are uncorrelated (see above); integrating both sides gives

$$m\int_0^\infty \langle \dot{\mathbf{v}}(t)\mathbf{v}(t+\tau)\rangle d\tau = -\gamma\int_0^\infty \langle \mathbf{v}(t)\mathbf{v}(t+\tau)\rangle \tag{2.12}$$

which is completely equivalent to

$$m\int_0^\infty \langle \mathbf{v}(t)\dot{\mathbf{v}}(t+\tau)\rangle d\tau = -\gamma\int_0^\infty \langle \mathbf{v}(t)\mathbf{v}(t+\tau)\rangle \tag{2.13}$$

(here the dot denotes the derivative with respect to τ), and then the left hand integral can be executed as:

$$m\int_0^\infty \langle \mathbf{v}(t)\dot{\mathbf{v}}(t+\tau)\rangle d\tau = m\langle \mathbf{v}(t)\mathbf{v}(t+\tau)\rangle\Big|_0^\infty =$$
$$= -m\langle \mathbf{v}^2\rangle = -\gamma\int_0^\infty \langle \mathbf{v}(t)\mathbf{v}(t+\tau)\rangle \tag{2.14}$$

As before, we set $m\langle \mathbf{v}^2\rangle = 3k_BT$ and obtain

$$\frac{k_BT}{\gamma} = -\frac{1}{3}\int_0^\infty \langle \mathbf{v}(t)\mathbf{v}(t+\tau)\rangle \tag{2.15}$$

Using the Einstein relationship, this is the same as eq.(2.9).

We can also obtain a general expression for the mean squared displacement of a Brownian particle for all times t. Using eq.(2.4), eq.(2.7), and $m\langle \mathbf{v}^2\rangle = 3k_BT$ we get

$$\langle R^2(t)\rangle = \frac{6k_BT}{m}\int_0^t (t-\tau)e^{-\beta t}d\tau \tag{2.16}$$

which integrated out gives

$$\langle R^2(t)\rangle = 6D\left[t + \frac{1}{\beta}\left(e^{-\beta t} - 1\right)\right] \tag{2.17}$$

For t >> β^{-1}, this reduces to $\langle R^2\rangle = 6Dt$, the known expression for the random walk. Expanding the exponential at t $\rightarrow$ 0 we get

$$\langle R^2(t)\rangle \approx 6D\left[t + \frac{1}{\beta}\left(1 - \beta t + \tfrac{1}{2}\beta^2t^2 - 1\right)\right] =$$
$$= \frac{6D}{\beta}\cdot\tfrac{1}{2}\beta^2t^2 = \frac{3k_BT}{m}t^2 = \langle \mathbf{v}^2\rangle t^2 \tag{2.18}$$

In this case, the displacement is linear in t as would be expected for short times.

3. Fluorescence correlation spectroscopy: diffusion of particles in the Gaussian beam profile of a laser focus

Fluorescence intensity fluctuations in the detection volume V:

$$\delta F(t) = \kappa \cdot Q \cdot \int_V I_{ex}(\vec{r}) \cdot CEF(\vec{r}) \cdot \delta C(\vec{r},t)\, dV \qquad (3.1)$$

k: efficiency of the photodetector; Q: quantum yield of fluorophor; $I_{ex}(\mathbf{r})$: excitation intensity profile; CEF(**r**): collection efficiency function of detection optics

$$E(\vec{r}) = \kappa \cdot Q \cdot I_{ex}(\vec{r}) \cdot CEF(\vec{r}) \propto e^{-2\left(\frac{x^2+y^2}{w_0^2}+\frac{z^2}{z_0^2}\right)} \qquad (3.2)$$

(CEF and beam profile are Gaussian with profile width w_0 and length z_0)

Thus, eq. (3.1) becomes

$$\delta F(t) = \int_V E(\vec{r})\ \delta c(\vec{r},t)\ dV \qquad (3.3)$$

The autocorrelation function of the detected fluorescence intensity is

$$G(\tau) = \frac{\langle \delta F(t+\tau)\delta F(t)\rangle}{\langle F(t)\rangle^2} \qquad (3.4)$$

and with eq. (3.3) becomes

$$G(\tau) = \frac{\iint_{V\,V'} E(\vec{r})E(\vec{r}\,')\langle \delta c(\vec{r},0)\delta c(\vec{r}\,',\tau)\rangle dV dV'}{\left(\langle c\rangle \int_V E(\vec{r})\, dV\right)^2} \qquad (3.5)$$

The autocorrelation function of the concentration fluctuations $<\delta c(\mathbf{r},0)\delta c(\mathbf{r}',t)>$ can be obtained from the diffusion equation:

$$\begin{aligned}\langle \delta c(\vec{r},0)\delta c(\vec{r}\,',\tau)\rangle &= \frac{\langle \delta c(\vec{r},0)^2\rangle}{(4\pi D\tau)^{3/2}} e^{\frac{-(\vec{r}-\vec{r}\,')^2}{4D\tau}} \\ &= \frac{\langle c\rangle}{(4\pi D\tau)^{3/2}} e^{\frac{-(\vec{r}-\vec{r}\,')^2}{4D\tau}}\end{aligned} \quad \text{(since } \delta c^2 = c\text{)} \qquad (3.6)$$

Eqs. (3.5) and (3.6) yield

$$G(\tau) = \frac{\langle c \rangle}{(4\pi D\tau)^{3/2}} \frac{\int_V E(\vec{r}) \int_{V'} E(\vec{r}\,') e^{\frac{-(\vec{r}-\vec{r}\,')^2}{4D\tau}} dV' dV}{\left\langle c \int_V E(\vec{r})\, dV \right\rangle^2} \tag{3.7}$$

and this can be integrated for the x, y and z components using

$$\int_{-\infty}^{\infty} e^{-\frac{2x^2}{w_0^2}} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-\frac{2x'^2}{w_0^2} - \frac{(x-x')^2}{4D\tau}} dx'\, dx = w_0^2 \pi \sqrt{\frac{D\tau}{4D\tau + w_0^2}} \tag{3.8}$$

to yield the FCS autocorrelation function

$$G(\tau) = \frac{1}{\langle c \rangle V_{eff}} \frac{1}{\left(1 + \frac{4D\tau}{w_0^2}\right)\sqrt{1 + \frac{4D\tau}{\kappa^2 w_0^2}}} \tag{3.9}$$

Here $V_{eff} = \pi^{3/2} w_0^2 z_0$ is an 'effective detection volume' and $\kappa = z_0/w_0$ the 'structure factor', the axial ratio of the detection focal volume. Finally, since $\langle c \rangle V_{eff}$ is equal to the average number of particles N in the detection volume, and defining the 'diffusion time' $\tau_D = w_0^2/4D$ (the mean time the particle remains in the focal volume), we get:

$$G(\tau) = \frac{1}{N} \frac{1}{\left(1 + \frac{\tau}{\tau_D}\right)\sqrt{1 + \frac{\tau}{\kappa^2 \tau_D}}} \tag{3.10}$$

For an M-component mixture, G(t) becomes a weighted sum with terms corresponding to the different diffusion times $\tau_{D,i}$:

$$G(\tau) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{M} \frac{a_i}{\left(1 + \frac{\tau}{\tau_{D,i}}\right)\sqrt{1 + \frac{\tau}{\kappa^2 \tau_{D,i}}}} \tag{3.11}$$